

# 薬疹の診断と治療 アップデート

**重症薬疹を中心に**

杏林大学医学部皮膚科学教室名誉教授

塩原 哲夫 編

## 3. 重症薬疹の疫学

黒沢 美智子

### POINT

#### SJS・TEN

- 全国疫学調査 370 例, 受給者データ 294 例の結果を示す
- 被疑薬は抗菌薬, 解熱鎮痛剤が約 1/3, 抗てんかん薬や循環器疾患治療薬もある
- 薬剤投与の原因疾患は感冒・呼吸器疾患が最も多い
- 治療は副腎皮質ステロイド, ステロイドパルス療法が多い
- 重症, 後遺症, 死亡の割合は TEN に多く, 後遺症は眼障害が多い

#### DIHS

- 1 年間に DIHS で受療した患者数は典型 DIHS 220 人, 非典型 DIHS 360 人と推計
- 被疑薬は抗てんかん薬(カルバマゼピン)が最も多く, 抗てんかん薬で双極性障害の治療薬や高尿酸血症治療薬も多い
- 治療はステロイド大量療法が多く, パルス療法等も行われていた
- 軽快する人が多いが死亡例もある
- 後遺症は糖尿病が多い

### はじめに

生命予後に関わる全身症状を伴い, 重篤な後遺症を残す可能性のある重症薬疹には Stevens-Johnson 症候群 (Stevens-Johnson syndrome: SJS), 中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis: TEN), 薬剤性過敏症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS) などが<sup>1, 2)</sup>、これらの疫学研究論文を Pub Med, 医中誌, Cochrane Library (EBM に基づく有用な文献を検索できるデータベース)で検索 (2015 年 12 月現在)したところ, Pub Med で SJS or TEN は 469 件, DIHS は 273 件, 医中誌では SJS or TEN は 93 件, DIHS は 68 件であった。Cochrane Library による Cochrane Reviews は TEN の介入研究<sup>3)</sup>が 1 件のみで, thalidomide 治療が TEN に効果なしと結論する 2002 年のもので, DIHS については review 0 件

であった。

本邦では SJS と TEN および DIHS の研究が, 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業) 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班で行われている。研究班では 2005 ~ 2007 年に SJS と TEN の全国疫学調査<sup>4)</sup>, 2013 年に DIHS の全国疫学調査を実施している。

SJS と TEN は平成 20 年 10 月より特定疾患治療研究事業対象疾患重症多形滲出性紅斑 (急性期) として, 治療費の自己負担分の一部が申請により公費で助成されている。医療費の受給申請時に提出される臨床調査個人票の情報は厚労省でデータベース化され, 研究班からの申請により利用可能であったが, 平成 26 年に成立した難病の患者に対する医療等に関する法律により, 平成 27 年以降に新しいデータベースシステムへ移行することになった。新システムでは SJS と TEN は指定難病として認定者全員が登録される予定とのことである。

本稿では重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班が実施した SJS と TEN の全国疫学調査結果<sup>4)</sup>を参照し, 重症多形滲出性紅斑 (急性期) の 2009 ~ 2013 年の臨床調査個人票データを用いて SJS と TEN 受給者の臨床疫学像を示す。また, 2013 年に研究班が行った DIHS の全国疫学調査のうち, 患者数推計結果を中心に臨床疫学像に関する結果を加えて報告する。

### 1 SJS と TEN の全国調査結果と厚生労働省臨床調査個人票 (受給者) データによる臨床疫学像

SJS と TEN の全国疫学調査は, 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班で作成された診断基準を用いて, 全国の皮膚科学会専門医研修施設を対象に 2005 ~ 2007 年に実施され, 370 例の分析結果<sup>4)</sup>を報告している。

重症多形滲出性紅斑 (急性期) (SJS と TEN) の治療費の自己負担分軽減のための認定基準 (表 1)<sup>5)</sup>と臨床調査個人票<sup>6)</sup>は同研究班で作成され, 2009 年より全国のデータが厚生労働省に集積されている。臨床調査個人票の項目は認定基準の情報を含む性, 年齢, 発病年月, 生活状況, 日常生活, 家族歴, 受診状況, 疾患分類, 経過, 症状, 重症度スコア, 治療, 治療効果等で, これまでに研究班では 2009 ~ 2010 年のデータ 51 例について報告している<sup>6)</sup>。本稿で用いた臨床調査個人票 (受給者) データは, 2009 ~ 2013 年度分 294 例である。

#### 1 SJS と TEN 受給者の性比, 性別年齢分布, 家族歴

全国疫学調査の 370 例は SJS が 258 例 (69.7%), TEN が 112 例 (30.3%)<sup>4)</sup>, 臨床調査個人票 (受給者) データの 294 例は SJS が 195 例 (66.3%), TEN が 92 例 (31.3%), 不明が 7 例であった。性比 (男 / 女) は全国疫学調査<sup>4)</sup>では SJS 0.70, TEN 1.04, 臨床調査個人票 (受給者) データは SJS 0.97, TEN 0.64 と, やや異なっていた。図 1, 2 に臨床調査個人票 (受給者) の SJS と TEN の性別年齢分布を示す。

表1 重症多形滲出性紅斑の認定基準

<p>54. 重症多形滲出性紅斑(急性期)</p> <p>A. Stevens-Johnson Syndrome (SJS, スティーブンス・ジョンソン症候群, 皮膚粘膜眼症候群)</p> <p>1. 主要項目</p> <p>(1) 主症候</p> <p>① 体表面積の10%未満のびらんもしくは水疱。 ② 皮膚粘膜移行部の重篤な粘膜病変(出血性あるいは充血性)。 ③ 38℃以上の発熱。 ④ 皮疹は非典型的ターゲット状多形紅斑</p> <p>(2) 病理所見 表皮の壊死性変化を認める。</p> <p>(3) 眼科的所見 角結膜上皮欠損(フルオレセインで面状に染色される)と偽膜形成のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の急性結膜炎。</p> <p>2. 参考事項 TENへの移行があり得るため、初期に評価を行った場合には、極期に再評価を行う。</p> <p>3. 診断規準</p> <p>・1(1)①から③のすべてを満たすもの。または、1(1)①, ②, ④の全てを満たし、かつ(2)を満たすもの。 ・眼病変が重視されるため、(3)を満たし、かつ1(1)①, ②, ④の1つ以上の項目を満たすもの。</p> <p>B. Toxic epidermal necrolysis (TEN, 中毒性表皮壊死症, ライエル症候群)</p> <p>1. 主要項目</p> <p>(1) 主症候</p> <p>① 体表面積の10%を越える水疱, 表皮剥離, びらんなどの表皮の壊死性障害。 ② 皮疹は広範囲のびまん性紅斑および斑状紅斑である。 ③ 38℃以上の発熱。</p> <p>(2) 病理所見 顕著な表皮の壊死を認める。</p> <p>(3) 眼科的所見 眼症状は角結膜上皮欠損(フルオレセインで面状に染色される)と偽膜形成のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の急性結膜炎。</p> <p>2. 鑑別診断 ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群(SSSS)</p> <p>3. 診断規準</p> <p>(1) ①から③のすべてを満たすもの。SSSSが完全に除外できない場合でも、1(1)①から③のすべてを満たし、かつ1(2)あるいは1(3)を満たすもの。</p>
--

SJSとTENの医療費助成の認定基準は同研究班で作成されている。本稿で用いたデータは上記の認定基準が用いられている。平成27年からの新しい認定基準はホームページで確認いただきたい。  
(<http://www.nanbyou.or.jp/entry/3766>)

SJS: スティーブンス・ジョンソン症候群, TEN: 中毒性表皮壊死症

(文献5より引用)

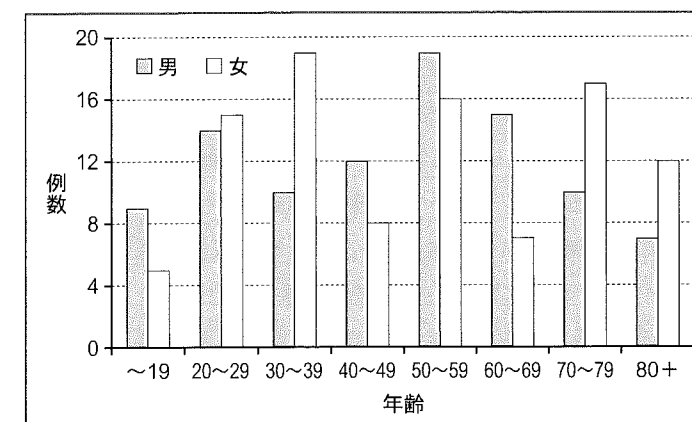


図1 臨床調査個人票のSJS受給者の性・年齢分布(195例)  
SJSの男性は20歳代にやや低いピークと50歳代にピークのある二峰性で、女性は20~30歳代と50歳代、70歳代が多かった。  
(筆者作成)

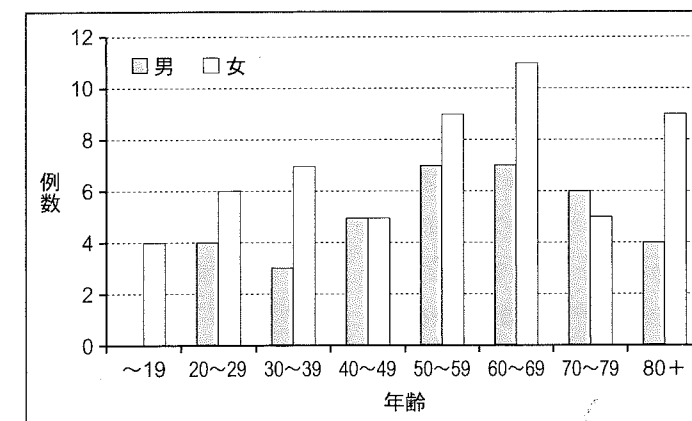


図2 臨床調査個人票のTEN受給者の性・年齢分布(92例)  
TENは男性で50~60歳代にピークがあり、女性では50~60歳代と80歳以上に多かった。  
(筆者作成)

SJSの男性は20歳代にやや低いピークと50歳代にピークのある二峰性で、女性は20~30歳代と50歳代、70歳代が多かった。TENは男性の50~60歳代にピークがあり、女性では50~60歳代と80歳以上に多かった。家族歴は臨床調査個人票(受給者)データの、SJSで2.1%、TENで4.3%に認められた。しかし本疾患の2013年までの受給者数はまだ少なく、今後も新しいデータベースの情報を含めた確認が必要である。

2 SJS と TEN の被疑薬、薬剤投与の原因疾患、既往歴、経過、治療内容とその効果

全国疫学調査では、SJS と TEN の被疑薬は抗菌薬、解熱鎮痛剤が全体の約 1/3 を占め<sup>4)</sup>、抗てんかん薬や循環器疾患治療薬は 10% 以上であった<sup>4)</sup>。薬剤投与の原因となった疾患は SJS・TEN とともに感冒・呼吸器疾患が最も多く<sup>4)</sup>、主な既往歴は SJS・TEN とともに高血圧・循環器疾患、糖尿病、消化器疾患、良性・悪性腫瘍等である<sup>4)</sup>。

経過については臨床調査個人票(受給者)データの結果を図 3、4 に示す。SJS では「軽快」の割合が最も多く 54.4%、「急速に悪化」が 17.9%、「徐々に悪化」10.3%、「不変」5.6%であった。TEN は「急速に悪化」が 39.1%、「軽快」37.0%、「徐々に悪化」10.9%であった。

治療内容とその効果については臨床調査個人票(受給者)の結果を表 2 に示す。副腎皮質ステロイドは SJS の 93.3%、TEN では 89.1% に選択され、そのうち治療効果ありの割合は SJS で 75.8%、TEN で 58.5% であった。副腎皮質ステロイドのプレドニゾン換算 1 日平均値は SJS で 56.1 mg/日、TEN で 80.5 mg/日、全国疫学調査のステロイド大量療法単独療法での 1 日投与量のプレドニゾン換算平均値(SJS 50.59 mg/日、TEN 95.73 mg/日)<sup>4)</sup>と比べて SJS はやや多く、TEN はやや少なかった。ステロイドパルス療法は SJS の 51.8%、TEN の 79.3% で選択され、そのうち効果ありは SJS で 78.2%、TEN では 65.8% であった。免疫抑制剤は SJS の 2 例に選択されていた。血漿交換療法は SJS の 3.6%、TEN の 22.8% に選択され、そのうち効果ありは SJS で 85.7%、TEN で 61.9% であった。大量ガンマグロブリンは SJS の 16.9%、TEN の 43.5% に選択され、そのうち効果ありは SJS で 66.7%、TEN で 60.0% であった。

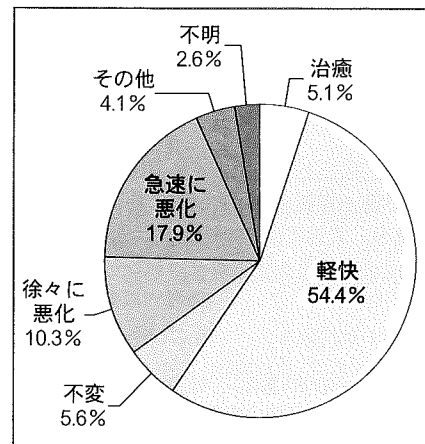


図 3 SJS 受給者の経過  
SJS では軽快が最も多く、次に急速に悪化という順であった。  
(筆者作成)

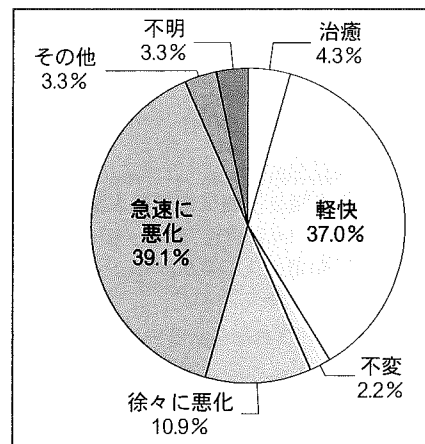


図 4 TEN 受給者の経過  
TEN では急速に悪化が最も多く、次に軽快という順であった。  
(筆者作成)

表 2 SJS と TEN の受給者の治療内容とその効果

	SJS (195 例)		TEN (92 例)	
	治療あり (%)	効果あり* (%)	治療あり (%)	効果あり* (%)
① 副腎皮質ステロイド	182 (93.3%)	138/182 (75.8%)	82 (89.1%)	48/82 (58.5%)
② ステロイドパルス療法	101 (51.8%)	79/101 (78.2%)	73 (79.3%)	48/73 (65.8%)
③ 免疫抑制剤	2 (1.0%)	2/2 (100%)	0	-
④ 血漿交換療法	7 (3.6%)	6/7 (85.7%)	21 (22.8%)	13/21 (61.9%)
⑤ 大量ガンマグロブリン	33 (16.9%)	22/33 (66.7%)	40 (43.5%)	24/40 (60.0%)
⑥ その他	22 (11.3%)	14/22 (63.6%)	9 (9.8%)	6/9 (66.7%)

\*効果ありの分母は治療ありの人数。

SJS、TEN とともに副腎皮質ステロイドでの治療が最も多く、効果ありはそれぞれ 75.8% と 58.5% であった。次いでステロイドパルス療法が多く、効果ありはそれぞれ 78.2% と 65.8% であった。

(筆者作成)

3 SJS と TEN の重症度、後遺症、死亡率

SJS と TEN の重症度は研究班で作成された重症度判定基準が臨床調査個人票の別表<sup>5)</sup>として示されている(表 3)。

表 4 に SJS と TEN 受給者の重症度を示す。SJS の重症度スコア不明を除く 193 例のうち、重症とされるグレード II (6 点以上) は 82 例 (42.5%)、TEN では 92 例中 80 例 (87.0%) であった。スコアにかかわらず重症と判断される「SJS/TEN に関連する呼吸障害」は SJS に 7 例 (3.65%)、TEN に 6 例 (6.55%) 認められた。「角結膜上皮欠損、偽膜形成の両方がみられる」症例は SJS で 13 例 (6.75%)、TEN で 10 例 (10.95%)、「びまん性紅斑進展型 TEN」は TEN の 24 例 (26.15%) に認められた。全国疫学調査の重症 (6 点以上) は SJS の 39.5%、TEN の 90.2% である<sup>4、7)</sup>、臨床調査個人票データとほぼ一致している。

全国疫学調査結果で重症者の特徴を確認したところ、SJS では BMI (body mass index) が 18.5 未満の痩せている人、NSAIDs (非ステロイド性抗炎症薬) 投与歴あり、感染症の合併ありで重症者の割合が多かったが、TEN にはそのような特徴は認められなかった<sup>7)</sup>。今後も被疑薬について分析を継続する必要があるだろう。

全国疫学調査で、後遺症は SJS の 11%、TEN の 31% に認められ、いずれも眼障害が多かった<sup>4、7)</sup>。全国疫学調査の死亡率は SJS で 3.1%、TEN で 18.8% であった<sup>4)</sup>。SJS では内分泌異常、血糖値上昇、循環器障害、消化器障害、下痢、下血、呼吸器障害、腎機能障害、透析、感染症合併ありで死亡割合が高かった<sup>4、7)</sup>。

TEN では年齢が高く、内分泌異常、循環器障害、呼吸器障害、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>低下、腎機能障害、透析、感染症合併ありで死亡割合が高かった。

表3 SJSおよびTENの重症度判定基準

重症度判定基準		
1	粘膜疹	
	眼病変	偽膜形成 1 角結膜上皮欠損 1 結膜充血 1
	口唇, 口腔内	口腔内広範囲に血痂, 出血を伴うびらん 1 口唇のみ血痂, 出血を伴うびらん 1 血痂, 出血を伴わないびらん 1
	陰部びらん	1
2	皮膚の水疱, びらん	
	30%以上	3
	10~30%	2
	10%未満	1
3	38℃以上の発熱	1
4	表皮の全層性壊死性変化	1
5	SJS/TENに関連する肝機能障害 (ALT > 100 IU/L)	1
重症度判定基準: 6点未満 グレードI 6点以上 グレードII ただし, 以下はスコアに関わらず重症と判断する		
1) 眼表面で角結膜上皮欠損, 偽膜形成の両方がみられるもの		
2) SJS/TENに関連する呼吸器障害のみられるもの		
3) びまん性紅斑進展型TEN		

本稿で用いたSJSとTENのデータの重症度は上記(平成26年まで)である。平成27年から新しくなっているので, ホームページで確認いただきたい。  
(<http://www.nanbyou.or.jp/entry/3766>)

(文献5より引用)

表4 SJSとTENの受給者の重症度

	SJS (193例)	TEN (92例)
グレードI (6点未満)	111 (57.5%)	12 (13.0%)
グレードII (6点以上)	82 (42.5%)	80 (87.0%)
*SJS/TENに関連する呼吸障害	7 (3.6%)	6 (6.5%)
*角結膜上皮欠損, 偽膜形成の両方がみられる	13 (6.7%)	10 (10.9%)
*びまん性紅斑進展型TEN	0 (0.0%)	24 (26.1%)

\*はグレードIIに含まれる。

重症とされるグレードII (6点以上) の割合はSJSよりTENの方が多。

(筆者作成)

## 2 DIHSの全国疫学調査

DIHSの全国疫学調査は, 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班が作成した診断基準<sup>3)</sup>を元に(表5), 2012年の1年間にDIHSで皮膚科を受療した患者数の推計と臨床疫学像を明らかにするために実施した。

表5 薬剤性過敏症候群(DIHS)の診断基準2005

<b>概念</b>	高熱と臓器障害を伴う薬疹で, 医薬品中止後も遷延化する。 多くの場合, 発症後2~3週間後にHHV-6の再活性化を生じる。
<b>主要所見</b>	1. 限られた医薬品投与後に遅発性に生じ, 急速に拡大する紅斑。しばしば紅皮症に移行する。 2. 原因薬剤中止後も2週間以上遷延する。 3. 38℃以上の発熱 4. 肝機能障害 5. 血液学的異常: a, b, cのうち1つ以上 a. 白血球増多(11,000/mm <sup>3</sup> 以上) b. 異型リンパ球の出現(5%以上) c. 好酸球増多(1,500/mm <sup>3</sup> 以上) 6. リンパ節腫脹 7. HHV-6の再活性化
<b>臨床型</b>	典型DIHS : 1~7すべて 非典型DIHS : 1~5すべて ただし4に関しては, その他の重篤な臓器障害をもって代えることができる。 DIHS(典型・非典型を含む)とSJS・TENのオーバーラップ
<b>参考所見</b>	1. 原因薬剤は, 抗けいれん剤, ジアフェニルスルフォン, サラゾスルファピリジン, アロプリノール, ミノサイクリン, メキシレチンであることが多く, 発症までの内服期間は2~6週間が多い。 2. 皮疹は, 初期には紅斑丘疹型, 多形紅斑型で, のちに紅皮症に移行することがある。 顔面の浮腫, 口囲の紅色丘疹, 膿疱, 小水疱, 鱗屑は特徴的である。 粘膜には発赤, 点状紫斑, 軽度のびらんがみられることがある。 3. 臨床症状の再燃がしばしばみられる。 4. HHV-6の再活性化は, (1)ベア血清でHHV-6 IgG抗体価が4倍(2管)以上の上昇, (2)血清(血漿)中のHHV-6 DNAの検出, (3)末梢血単核球あるいは全血中の明らかなHHV-6 DNAの増加のいずれかにより判断する。ベア血清は発症後14日以内と28日以降(21日以降で可能な場合も多い)の2点にすると確実である。 5. HHV-6以外に, サイトメガロウイルス, HHV-7, EBウイルスの再活性化も認められる。 6. 多臓器障害として, 腎障害, 糖尿病, 脳炎, 肺炎, 甲状腺炎, 心筋炎も生じうる。

薬剤性過敏症候群(DIHS)の全国疫学調査はこの基準を基に調査された。

(文献8より引用)

## 1 DIHS の全国疫学調査方法

本調査は、旧特定疾患の疫学に関する研究班が作成した「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル」<sup>9)</sup>に基づいて実施した。全国調査は、患者数を推計する一次調査と臨床疫学像を明らかにする二次調査からなる。一次調査の対象施設は全国の病院から病床数別に無作為抽出された病院と全大学病院の皮膚科、今回特別階層として、DIHS の糖尿病合併症調査で 2007～2009 年に「症例あり」と回答した 54 病院を加えた 1,022 科である<sup>10)</sup>。

患者数推計の対象は 2012 年の 1 年間に DIHS で受療した患者とし、一次調査で「患者あり」と回答のあった施設を二次調査の対象とした<sup>10, 11)</sup>。

2 DIHS の患者数推計結果 (一次調査)<sup>11)</sup>

全国疫学調査の回収率は 64.8% と良好であった。一次調査の報告患者数は典型 DIHS が 130 例、非典型 DIHS が 208 例であった。二次調査票で各症例の診断基準と対象期間、重複例などを確認し、これらの情報を基に 2012 年の 1 年間に DIHS で全国の病院を受療した患者数は典型 DIHS 220 人(95%信頼区間 160～280 人)、非典型 DIHS 360 人(95%信頼区間 275～450 人)と推計された。今回得られた数字を 2012 年の総人口で割ると、典型 DIHS は人口 100 万対 1.73 (1.25～2.20)、非典型 DIHS は人口 100 万対 2.82 (2.12～3.53) となる。

3 DIHS の臨床疫学像 (二次調査)<sup>11)</sup>

回収された二次調査票 239 例 (一次調査報告患者数の 70.7%) から重複例、対象期間外、診断基準を満たさない例を除く 222 例を分析対象とした。222 例のうち典型 DIHS は 73 例 (32.9%)、非典型 DIHS は 141 例 (63.5%)、DIHS と SJS・TEN のオーバーラップは 8 例 (3.6%) であった。典型 DIHS は男性の割合 (63%) が多く、非典型 DIHS は女性の割合がやや多く (男性 46.1%、女性 53.9%)、DIHS と SJS・TEN のオーバーラップは男性の割合が多かった (62.5%)。

性別年齢分布は、典型 DIHS の男性は 60 歳代が多く、女性では 40～50 歳代が多かった。平均年齢は男性 51.9 歳、女性 52.0 歳とほぼ同じであった。非典型 DIHS は男性が 40 歳代と 60 歳代にピークがある二峰性、女性は 50 歳未満に患者が多かった。平均年齢は男性 56.9 歳、女性 49.8 歳であった。

表 6 に典型・非典型 DIHS の被疑薬 (複数回答) をまとめた。被疑薬で最も多かったのは抗てんかん薬で、そのうちカルバマゼピン (carbamazepine) が最も多く、ゾニサミドやバルプロ酸ナトリウム、フェニトインなどの記載もあった。次に多かったのが抗てんかん薬で双極性障害の治療薬ラモトリギン、抗てんかん薬で催眠鎮静薬のフェノバルビタールの記載も多かった。また高尿酸血症治療薬のアロプリノール (allopurinol) の記載も多かった。その他に感染症治療薬バクタ、不整脈の治療薬メキシレチンなどの記載もあった。表には 4 例以上記載の被疑薬を示したが、その他にも様々な被疑薬の記載があった。

表 6 典型・非典型 DIHS の被疑薬 (複数回答あり)

被疑薬	例数
1. 抗てんかん薬 (カルバマゼピン, ゾニサミド, バルプロ酸ナトリウム, フェニトイン, 等)	127
2. 抗てんかん薬, 双極性障害の気分安定薬 (ラモトリギン)	37
3. 高尿酸血症治療薬 (アロプリノール, オキシプリノール, フェブキソスタット)	36
4. 抗てんかん薬・催眠鎮静薬 (フェノバルビタール)	11
5. 感染症治療薬 ST 合剤 (バクタ)	9
6. 抗不整脈薬 (メキシレチン)	8
7. 潰瘍性大腸炎・関節リウマチの治療薬	5
8. 皮膚炎症改善薬 (ジアフェニルスルホン)	4
9. 非ステロイド性の消炎鎮痛剤 (NSAIDs)	4
10. テトラサイクリン系の抗生物質 (ミノマイシン)	4
11. 降圧剤	4

DIHS の原因薬剤としては抗てんかん薬が最も多い。

(筆者作成)

転帰は典型、非典型ともに 7 割が軽快、軽快加療中を合わせると 9 割以上であった。死亡例は 8 例で、死因は肺炎、敗血症、胆管炎、腎不全・肺膿瘍・真菌感染などであった。

表 7 に病型別の合併症 (経過中) を示す。合併症で最も多かったのは末梢血異常と肝機能障害で、腎機能障害も全体で約 30% に認められた。血糖値上昇は典型 DIHS の約 18%、同じく典型 DIHS で中枢神経障害と呼吸器障害が 11% に認められた。その他にも様々な合併症が確認された。

DIHS の治療状況はステロイド大量療法が全体の約 8 割で行われており、パルス療法は 26.1%、ヒト免疫グロブリン療法は 9.5%、血漿交換療法は 1.4% で行われていた。

DIHS の後遺症で最も多かったのは糖尿病の 7.2% であったが、肝機能障害 (3.65%) や腎機能障害 (2.75%)、甲状腺疾患 (2.75%) も認められた。

## おわりに

本稿では、本邦で行われた重症薬疹の調査を基に臨床疫学像を示した。SJS と TEN は、全

表7 DIHS の病型別合併症 (経過中)

	典型 DIHS 73 例	非典型 DIHS 141 例	オーバーラップ 8 例	計 222 例
中枢神経障害	8 (11.0%)	13 (9.2%)	1 (12.5%)	22 (9.9%)
甲状腺障害	5 (6.8%)	4 (2.8%)	1 (12.5%)	10 (4.5%)
内分泌異常	4 (5.5%)	14 (9.9%)	2 (25.0%)	20 (9.0%)
血糖値上昇 >252 mg/dL	13 (17.8%)	14 (9.9%)	2 (25.0%)	29 (13.1%)
循環器障害	2 (2.7%)	9 (6.4%)	0 (0.0%)	11 (5.0%)
頻脈	4 (5.5%)	9 (6.4%)	1 (12.5%)	14 (6.3%)
心疾患	3 (4.1%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	5 (2.3%)
消化器症状	6 (8.2%)	14 (9.9%)	2 (25.0%)	22 (9.9%)
下痢	2 (2.7%)	9 (6.4%)	2 (25.0%)	13 (5.9%)
下血	1 (1.4%)	2 (1.4%)	1 (12.5%)	4 (1.8%)
呼吸器障害	7 (11.0%)	8 (5.7%)	0 (0.0%)	16 (7.2%)
末梢血異常	67 (91.8%)	137 (97.2%)	7 (87.5%)	211 (95.0%)
肝機能障害	71 (97.3%)	130 (92.2%)	8 (100%)	209 (94.1%)
腎機能障害	25 (34.2%)	40 (28.4%)	3 (37.5%)	68 (30.6%)
敗血症	2 (2.7%)	7 (5.0%)	3 (37.5%)	12 (5.4%)
帯状疱疹	0 (0.0%)	4 (2.8%)	1 (12.5%)	5 (2.3%)
その他	5 (6.8%)	14 (9.9%)	2 (25.0%)	21 (9.5%)

合併症で最も多かったのは末梢血異常と肝機能障害で、腎機能障害も全体の約3割に認められた。その他にも様々な合併症が確認される。

(筆者作成)

国疫学調査結果と厚生労働省の臨床調査個人票(受給者)データを用いた。臨床調査個人票データは2015年以降に新しい難病データベースに移行する予定とのことである。研究班では新データベース稼働後に引き続き分析を行う。DIHSについては追跡調査を実施している。

#### ◆ 文献 ◆

- 1) 藤山幹子：重症薬疹の診断と治療。日本医師会雑誌 142：513-516, 2013.
- 2) 大野貴司：皮膚科セミナー(第61回)薬疹 重症薬疹。日皮会誌 120：1171-1178, 2011.
- 3) Majumdar S, Mockenfaup M, Roujeau J, et al: Interventions for toxic epidermal necrolysis. Cochrane Database Syst Rev 4: 2002. CD001435.
- 4) 北見 周, 渡辺秀晃, 末木博彦 ほか: Stevens-Johnson 症候群ならびに中毒性表皮壊死症の全国疫学調査-平成20年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)重症多形滲出性紅斑に関する研究班に関する調査研究-。日皮会誌 121: 2467-2482, 2011.

- 5) 難病情報センター, 重症多形滲出性紅斑(急性期). (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/3766>)
- 6) 黒沢美智子, 塩原哲夫, 狩野葉子: 重症多形滲出性紅斑(急性期)の臨床調査個人票データ(2009年・2010年). 厚生労働省研究費補助金難治性疾患克服研究事業重症多形滲出性紅斑に関する調査研究, 平成23年度総括・分担研究報告書(研究代表者 塩原哲夫), 2012, p55-64.
- 7) 黒沢美智子, 飯島正文, 北見 周: Stevens-Johnson 症候群と中毒性表皮壊死症(TEN)の臨床疫学像-重症度, 後遺症, 死亡と関連する要因-. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「重症多形滲出性紅斑に関する研究班に関する調査研究」平成22年度総括・分担研究報告書(研究代表者 塩原哲夫), 2011, p54-62.
- 8) 橋本公二: 薬剤過敏症候群とヒトヘルペスウイルス6. モダンメディア 56: 305-310, 2010.
- 9) 川村 孝 編著: 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第2版. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業特定疾患の疫学に関する研究班(主任研究者 永井正規), 2006.
- 10) 黒沢美智子, 狩野葉子, 塩原哲夫 ほか: 薬剤性過敏症候群(DIHS)の全国疫学調査-途中経過. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「重症多形滲出性紅斑に関する調査研究」平成24年度総括・分担研究報告書(研究代表者 塩原哲夫), 2013, p65-76.
- 11) 黒沢美智子, 狩野葉子, 塩原哲夫 ほか: 薬剤性過敏症候群(DIHS)の全国疫学調査, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)「重症多形滲出性紅斑に関する調査研究」平成25年度総括・分担研究報告書(研究代表者 塩原哲夫), 2014, p54-75.